

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Diplôme d'Etat*

PAR

HENRI DUINE

Né le 25 septembre 1911, à Plaine-Fougères (Ille-et-Vilaine)

**Contribution à l'étude  
du Mécanisme de la cuti-réaction  
à la Tuberculine**

*Président de Thèse : M. TANON, Professeur*

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1936



**Contribution à l'étude  
du Mécanisme de la cuti-réaction  
à la Tuberculine**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Diplôme d'Etat*

PAR

HENRI DUINE

Né le 25 septembre 1911, à Pleine-Fougères (Ille-et-Vilaine)

---

**Contribution à l'étude  
du Mécanisme de la cuti-réaction  
à la Tuberculine**

---

*Président de Thèse : M. TANON, Professeur*

---

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

---

1936

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN ..... G. ROUSSY

## I. — PROFESSEURS

|                                                                        |                  |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Anatomie. . . . .                                                      | MM.              |
| Physiologie. . . . .                                                   | BOUVIÈRE         |
| Physique médicale. . . . .                                             | LÉON BINET       |
| Chimie médicale. . . . .                                               | STROHL           |
| Bactériologie. . . . .                                                 | DESGREZ          |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale. . . . .                  | Robert DEBRÉ     |
| Pathologie médicale et générale . . . . .                              | BRUMPT           |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                       | BAUDOUIN         |
| Anatomie pathologique. . . . .                                         | CHEVASSU         |
| Histologie. . . . .                                                    | ROUSSY           |
| Pharmacologie et matière médicale. . . . .                             | CHAMPY           |
| Thérapeutique. . . . .                                                 | TIFFENEAU        |
| Hygiène et médecine préventive. . . . .                                | HARDIER          |
| Médecine légale. . . . .                                               | TANON            |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie. . . . .                    | BALTHAZARD       |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                          | LAIGNE-LAVASTINE |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . .                      | FISSINGER        |
|                                                                        | Maurice VILLARET |
| Clinique médicale. . . . .                                             | LOEPER           |
|                                                                        | CARNOT           |
|                                                                        | CLERC            |
|                                                                        | Marcel LABBÉ     |
| Hygiène et clinique de la première enfance. . . . .                    | LEREBOULLET      |
| Clinique des maladies des enfants. . . . .                             | NOBÉCOURT        |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . |                  |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .               | H CLAUDE         |
| Clinique des maladies du système nerveux. . . . .                      | GOUGEROT         |
| Clinique des maladies infectieuses. . . . .                            | GUILLAIN         |
|                                                                        | LEMIERRE         |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                         | CUNÉO            |
|                                                                        | GOSSET           |
|                                                                        | GRÉGOIRE         |
|                                                                        | LENORMANT        |
| Clinique ophtalmologique. . . . .                                      | TERRIEN          |
| Clinique urologique. . . . .                                           | MARION           |
|                                                                        | BRINDEAU         |
| Clinique d'accouchements. . . . .                                      | COUVELAIRE       |
|                                                                        | JEANNIN          |
| Clinique gynécologique. . . . .                                        | MOCQUOT          |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . . .                 | OMBRÉDANNE       |
| Clinique thérapeutique médicale. . . . .                               | RATHERY          |
| Clinique oto-rhino-laryngologique. . . . .                             | LEMAITRE         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale. . . . .                           | Pierre DUVAL     |
| Clinique propédeutique. . . . .                                        | SERGENT          |
| Clinique de la Tuberculose. . . . .                                    | BEZANÇON         |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte. . . . .                | MATHIEU          |
|                                                                        | HOVELACQUE       |
| Professeurs sans chaire. . . . .                                       | MULON            |
|                                                                        | OLIVIER          |
|                                                                        | VERNE            |

## II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.  
 BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.  
 BOULIN..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD..... Histologie.  
 CATHALA..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.  
 DOGNON..... Physique.  
 FEY..... Urologie.  
 GALLIARD..... Parasitologie.  
 GASTINEL..... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie  
 chirurgicale.  
 GAYET..... Physiologie.  
 GIROUD..... Histologie.  
 HAGUENAU..... Pathologie médicale.  
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.  
 JOANNON..... Hygiène.  
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.  
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL... Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.  
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY... Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiâtrie.  
 MOREAU..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.  
 OBERLING..... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale  
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.  
 PORTES..... Obstétrique.  
 RICHEL..... Physiologie.  
 SANNIÉ..... Chimie biologique.  
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.  
 TROISIER..... Pathologie expérimentale.  
 TURPIN..... Pathologie médicale.  
 VIGNES..... Obstétrique.  
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.  
 J. BESANÇON. Hydrologie.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.  
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

# IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

| MM.                                 |                    | MM.          |                        |
|-------------------------------------|--------------------|--------------|------------------------|
| ABRAMI .....                        | Clinique médicale. | BASSET ..... | Clinique chirurgicale. |
| ALAJOUANINE.                        |                    | BROCQ .....  |                        |
| AUBERTIN ..                         |                    | CADENAT ...  |                        |
| BRULÉ .....                         |                    | GATELLIER .. |                        |
| CHABROL ...                         |                    | HEITZ-BOYER. |                        |
| CHIRAY .....                        |                    | MOURE .....  |                        |
| DONZELOT ..                         |                    | QUENU .....  |                        |
| DUVOIR .....                        |                    | SCHWARTZ ..  |                        |
| LIAN .....                          |                    | VELTER ..... |                        |
| PASTEUR-<br>VALLERY-<br>RADOT ..... |                    |              |                        |
| SÉZARY .....                        |                    |              |                        |
|                                     |                    | ECALLE ..... | Clinique obstétricale. |
|                                     |                    | GUÉNIOT ...  |                        |
|                                     |                    | LE LORIER .. |                        |
|                                     |                    | LÉVY-SOLAL . |                        |
|                                     |                    | METZGER ...  |                        |

# V. — CHARGES DE COURS

| MM.                    |                      |
|------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé. | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....    | Radiologie clinique. |
| WEY-HALLÉ .....        | Puériculture.        |
| FREY. ....             | Stomatologie.        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

AUX MIENS

ET

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

qui a bien voulu nous faire  
l'honneur de présider cette  
thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR CADENAT



## CHAPITRE PREMIER

### LA CUTI-RÉACTION A LA TUBERCULINE

#### I. GÉNÉRALITÉS

L'injection sous-cutanée de doses infinitésimales de tuberculine fut tout d'abord usitée pour le diagnostic de la tuberculose.

On recherchait alors la réaction fébrile. Cette réaction est positive chez les individus porteurs de foyers tuberculeux, même latents.

Elle révèle la tuberculose anatomique et non pas seulement la tuberculose clinique.

De maniement dangereux, ce procédé a été abandonné aujourd'hui au profit d'une méthode aussi sensible, la réaction locale à la tuberculine ou cuti-réaction de Pirquet.

KOCH, le premier, avait signalé la réaction générale qu'est susceptible de déterminer chez un tuberculeux l'injection d'une petite dose de tuberculine et la rougeur locale qui survient autour de la piqûre.

Von Pirquet, appliquant à la tuberculine sa méthode de scarification cutanée vit, en ces cas comme

dans les cas de revaccination Jennerienne, apparaît au niveau de la piqûre, une papule éphémère, débutant dans les 24 heures qui suivent l'inoculation. Il donna à cette réaction le nom de cuti-réaction.

De nombreux auteurs ont étudié cette épreuve clinique.

Citons seulement :

BAUN, ROSAUQUET, SCHUMACHER, SETTER, dans la tuberculose pulmonaire, REMENOWSKY, BETHOUX dans les formes cutanées.

MARFAN chez l'enfant, NAUCONNI dans la bacillose oculaire.

Mantoux propose d'injecter dans l'épaisseur même du derme une quantité dosée de tuberculine ; c'est l'intra-dermo-réaction. Mais la cuti-réaction reste la méthode de choix du fait de la simplicité de sa technique.

De nombreuses tuberculines ont été proposées, pour la pratique des cuti-réactions. Il en existe de diluées et de purifiées. Mais elles n'ont donné que des mécomptes et il faut préférer à toutes la tuberculine « brute » de l'Institut Pasteur. Elle est, suivant le procédé créé par KOCH lui-même, obtenue par culture en bouillon glycérimé, d'une souche de bacilles de KOCH, de type bovin ou humain. Après six ou huit semaines, on stérilise par chauffage, on concentre par ébullition, ou filtre. On obtient alors la tuberculine sirupeuse de longue et facile conservation.

## TECHNIQUE DE LA CUTI-RÉACTION

La cuti-réaction se pratique à la face externe du bras ou de la cuisse, comme une simple vaccination Jeunerienne, au vaccinostyle, en scarifiant légèrement l'épiderme (sans faire saigner, et en étalant sur la scarification une goutte de tuberculine brute de l'Institut Pasteur.

Une scarification témoin faite au-dessus de la précédente ne reçoit pas de tuberculine.

On examine le sujet au bout de 12 heures, 24 heures, 48 heures. Si la réaction est négative la scarification à la tuberculine se comporte comme la scarification témoin. Si elle est positive elle présente l'aspect d'une plaque papulo-érythémateuse à bords irréguliers et festonnés, rose, puis rouge, puis violacée, qui s'efface peu à peu à partir du 3<sup>e</sup> jour.

POUR L'INTRA-DERMO-RÉACTION, on emploie une solution de tuberculine à 1 pour 5.000 obtenue en diluant 1 cc. de la solution à 1/100 de l'Institut Pasteur dans 49 cc. d'eau physiologique. On injecte 1 goutte, soit 1/100<sup>e</sup> de milligramme. Lorsqu'elle est positive, la réaction est déjà visible au bout de quelques heures. Quarante-huit heures après la piqure elle est à son maximum.

Elle a un aspect « en cocarde », une infiltration nodulaire centrale rose ou rouge vif entourée d'un halo rosé d'érythème.

Dans quelques cas rares, la réaction n'apparaît que du troisième au cinquième jour.

En général, elle commence à régresser après 48 heures, le module central persiste plusieurs jours.

Cette méthode est d'une technique un peu plus délicate que la cuti-réaction, et peut-être aussi plus sensible aux modifications du milieu intérieur, telles que celles apportées par l'introduction (nécessaire chez certains malades) de produits comme l'huile camphrée, la spartéine, la digitaline, l'adrénaline, etc...

#### VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA CUTI-RÉACTION

La cuti-réaction est, d'une façon générale, l'indice que l'individu n'est pas porteur de lésions tuberculeuses; cependant on peut avoir des réactions négatives chez des tuberculeux cachectiques ou au cours de certains états entraînant de l'anergie (rougeole, coqueluche, grippe, grossesse).

Au point de vue pratique, comme l'a montré Von Pirquet, lui-même, la cuti-réaction a une très grande valeur chez les enfants au-dessous de deux ans; elle est à peu près sans valeur diagnostique chez les grands enfants et chez l'adulte.

« La raison de cette inégalité tient à ce que, chez le nourrisson, la tuberculose n'est presque jamais latente. On peut dire que, chez lui, une cuti-réaction

positive est un signe de tuberculose en évolution. Au fur et à mesure que l'enfant grandit, la réaction a de moins en moins de valeur diagnostique et, chez l'adulte, elle est considérée comme n'en ayant plus aucune » ; elle s'observe, en effet, fréquemment chez des individus sains, au passé indemne de manifestations cliniques tuberculeuses et n'en devant pas présenter dans la suite.

#### BUT ET PLAN DE CET OUVRAGE

La question de la spécificité de la tuberculino-réaction a été longtemps objet de débat et ce n'est pas notre but d'apporter des arguments à la discussion. Notre dessein a été de connaître le mécanisme physiologique de la sensibilisation à la tuberculine des sujets contaminés.

Précisant quelques données connues, nous avons cherché la signification de l'érythème, manifestation locale de cet état d'allergie de l'organisme. D'autre part nous avons tâché d'établir les raisons pour lesquelles la cuti-réaction se trouve être négative chez certains grands malades.

Dans ce but, l'action expérimentale de la tuberculine sur le tonus des vaisseaux capillaires a d'abord été étudiée. Dans une seconde phase nous avons mis en relief les modifications apportées par l'adjonction à la tuberculine de produits renforçateurs ou inhibiteurs de son action pharmacodynamique.

Expérimentant sur l'animal et sur l'homme, nous avons été amenés à envisager une hypothèse intéressante, énoncée dans nos conclusions.

## CHAPITRE II

### CUTI-RÉACTION ET TONUS CAPILLAIRE DE QUELQUES NOTIONS DÉJÀ CONNUES

Si on étudie, au point de vue histologique, les modifications apportées dans les tissus, tels que la peau ou les muqueuses, par l'instillation ou l'inoculation de tuberculine chez un sujet tuberculeux, on constate qu'il se produit, au niveau de l'inoculation, des phénomènes d'hyperhémie caractérisés par un afflux de leucocytes polynucléaires, afflux auquel succède une mononucléose lymphocitaire accompagnant une légère exsudation lymphatique. La manifestation immédiatement visible de cette hyperhémie est l'érythème; manifestation extrêmement banale.

J. GAUTRELET, dans son « Traité de Physiologie » a fort bien mis en relief l'action de la chaleur; qu'elle soit interne ou d'origine extérieure, elle dilate les vaisseaux périphériques et le tégument prend une coloration plus accusée. FRÉDÉRICQ, HEWLETT et MARSHALL ont également étudié ces faits.

Dans certaines affections, telles que la rougeole, la scarlatine, l'érysipèle, il se produit une vaso-dilata-

tion que traduit un érythème d'évolution cyclique, etc...

On comprend d'ailleurs facilement que la vaso-dilatation périphérique soit un mode de réaction très sensible à toutes sortes d'influences si l'on considère l'extrême développement du réseau capillaire au niveau de la peau. (Voir les travaux de KROGH et de DEJUST.)

LAIGNEL-LEVASTINE, développant après BROCC et GOUGEROT, les syndromes sympathiques tégumentaires, les divise en trois groupes:

- a) l'érythème expérimental;
- b) l'érythème émotif, ainsi que certains érythèmes traduisant une atteinte directe du sympathique;
- c) enfin les érythèmes sériques et infectieux.

L'érythème local et l'urticaire sérique, suivant la même loi, comme l'a montré TINEL, que les chocs anaphylactiques; l'hypervagotonie les favorise. SANTENOISE et LAURENT émettent une opinion semblable. L'érythème infectieux par contre est, pour TINEL, l'expression d'une hyperactivité du grand sympathique.

Il est tout à fait vraisemblable qu'il faut rapprocher le mécanisme des cuti-réactions de celui que M. A. LUMIÈRE attribue à l'anaphylaxie. « Sous l'influence d'une albumine hétérogène, dit cet auteur, les liquides humoraux acquièrent la faculté de donner avec cet antigène, une floculation. Si cette floculation se produit dans les vaisseaux, il y a shock, si celle-ci a lieu dans l'épaisseur des tissus elle conduit au phénomène d'Arthus; elle se fait à la surface des

téguments et donne une réaction locale de précipitation.

Dans le phénomène d'Arthus ou la cuti-réaction, des précipitations formées dans les tissus constituent des points d'appel pour les leucocytes qui viennent débarrasser l'organisme des éléments insolubles. L'origine de toutes ces manifestations est, à mon avis, univoque, c'est la destruction de l'état colloïdal de quelques éléments humoraux qui est à la base des troubles. » C'est toujours la propriété fondamentale des sujets sensibilisés qui intervient; leurs humeurs donnent un flocculat avec l'antigène. Nous devons signaler quelques travaux relatifs à l'influence du système réticulo-endothélial sur le phénomène d'Arthus et l'intra-dermo-réaction à la tuberculine. KLINGE a observé que chez le lapin sensibilisé par une injection première de sérum, le blocage du système réticulo-endothélial par le trypan bleu protégeait contre une injection seconde, déchainante. FREUND a observé que le blocage du système réticulo-endothélial combiné avec la splénectomie, empêche l'apparition de l'hypersensibilité à la tuberculine, des cobayes tuberculeux.

PARAF, SEIFFERT, PAGEL et FRIAS ont noté des cas analogues. D'après JUNGBLUT, l'encre de chine empêcherait le shock à la tuberculine.

On voit qu'il y a là un champ vaste à explorer ; nous ne pouvons malheureusement pas nous étendre sur ces considérations qui relèvent de la physiologie,

nous ne pouvons que renvoyer aux travaux de KROGH et LEWIS.

M. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, étudiant le mécanisme de la cuti-réaction, signale que diverses actions, les unes internes, les autres externes peuvent intervenir. Il cite en particulier l'expérience de BENTIVOGLIO : celui-ci avait remarqué que l'irradiation à doses érythémateuses, pratiquée avec des rayons ultra-violets aussitôt après l'application de tuberculine, négativait nettement une réaction par ailleurs positive en dehors de la zone irradiée. MM. CARNOT, RÉNARD, E. BIANCANI et AZERAD ont montré que le résultat n'est pas dû à une action directe des radiations sur la tuberculine, car cette substance soumise préalablement à une irradiation prolongée, détermine des réactions cutanées aussi nettes qu'une tuberculine témoin, soustraite à l'action des rayons par une épaisse lame de verre. Il faut invoquer ici des modifications dans l'aptitude réactionnelle du territoire cutané soumis à l'irradiation, car l'irradiation préalable du tégument empêche l'inoculation secondaire de tuberculine de manifester ses effets.

Parmi les causes d'origine interne il faut évidemment faire intervenir l'action du système nerveux. On sait que M. A. LUMIÈRE et Mme ENSELME ont pu obtenir la suppression du choc anaphylactique par anesthésie des terminaisons endo-vasculaires. M. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE a cherché quel pouvait être le rôle inhibiteur ou favorisant du système nerveux sur les cuti-réactions. L'injection préalable de strychnine

n'apporte pas de grandes modifications. Chez les animaux soumis à l'action du curare ou de la spartéine les réactions sont en général moins fortes. Or ces poisons n'auraient, « in vitro », aucune action sur le mélange toxine-antitoxine. M. DUJARRIC conclut en se demandant si le système nerveux et en particulier le sympathique ne jouent pas « in vivo » le rôle de catalyseur.

Nous avons voulu continuer les recherches en utilisant d'autres produits d'action pharmacodynamique bien définie: l'histamine et la pitressine.

### L'HISTAMINE

#### SON ACTION PHARMACO-DYNAMIQUE

L'histamine se présente sous la forme de cristaux solubles dans l'eau. L'injection intraveineuse de la solution provoque une chute très marquée de la pression artérielle « par dilatation considérable des capillaires, parfois précédée d'une élévation passagère due à la constriction des artérioles périphériques. L'action de l'histamine sur les vaisseaux est périphérique mais on ignore encore si elle s'exerce sur les fibres musculaires ou sur la jonction myo-neurale ».

LA PITRESSINE OU PITUITRINE ou principe hypertensif de l'extrait rétro-hypophysaire, augmente la pression artérielle. Cette hausse de pression est due à une constitution des artérioles périphériques par action directe sur les fibres musculaires lisses puisqu'elle a

encore lieu après section des nerfs vaso-constricteurs et interruption par l'ergotoxine de toute action sur leurs fonctions myomeurales.

L'hypertension est moins forte mais de plus longue durée que sous l'influence de l'adrénaline. » (Ces passages sont empruntés à l'ouvrage de Edgar ZUNZ: « Eléments de pharmacodynamie spéciale »).

## CHAPITRE III

### ACTION EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULINE ET DE L'HISTAMINE

#### I. SUR LA PATTE DE GRENOUILLE

Nous fixons sur une plaque de liège une grenouille dont une patte est étalée et tendue de telle façon que les espaces interdigitaux correspondent à un orifice pratiqué dans le liège pour permettre l'examen au microscope. Nous avons soin d'irriguer de sérum physiologique la partie examinée de la membrane interdigitale pour en éviter la dessiccation.

Il est facile alors, en utilisant un faible grossissement du microscope, de repérer quelques capillaires vus par transparence, d'en apprécier le diamètre et de noter la vitesse de circulation des globules sanguins.

Étudions maintenant l'action sur le système circulatoire de la tuberculine seule d'abord puis d'un mélange associant tuberculine et histamine d'une part, tuberculine et pitressine d'autre part.

Il eut été possible de faire une simple instillation

de ces divers produits sur la peau; nous avons préféré pratiquer des injections sous cutanées; la réaction est ainsi plus rapide et plus nette.

a) *Action de la tuberculine.*

Après avoir examiné les préparations à l'état normal et attendu quelques minutes, nous avons injecté dans la patte de la grenouille une goutte de tuberculine « brute » (un dosage plus rigoureux ne nous a pas semblé nécessaire dans ces expériences faites « in anima vili » dans le but de corroborer des notions déjà établies).

Résultat: Il s'est produit dans la minute qui a suivi l'injection une *vaso-dilatation* très nette de tout le réseau capillaire avec afflux et accélération de vitesse des globules sanguins.

Nous avons dit que ces faits étaient déjà connus; en effet c'est ainsi qu'on explique en particulier l'hémorragie légère qui apparaît si on étale la tuberculine sur une scarification même sèche en apparence.

Nous avons repris l'expérience avec un produit dont l'action vaso-dilatatrice périphérique est connue, l'histamine, puis avec la pitressine vaso-constrictrice.

b) *Action de l'histamine.*

Utilisant exactement la même méthode, nous avons injecté dans la patte de la grenouille une goutte d'histamine.

La dilatation des capillaires est apparue environ quinze secondes après l'injection et s'est maintenue

quelques minutes. Les vaisseaux ont ensuite repris leur tonus normal.

*c) Action de la pitressine.*

Nous avons de même vérifié dans les conditions de notre expérience l'action vaso-constrictrice de la pitressine.

Mais plus intéressantes ont été les expériences faites avec les mélanges.

Avec le mélange tuberculine-histamine nous avons obtenu des résultats analogues à ceux obtenus avec la tuberculine seule, vaso-dilatation rapide.

Avec le mélange tuberculine-pitressine par contre atténuation très notable de la réaction. Sans doute un autre dosage du mélange nous eut-il donné une réaction nulle ou même inversée, mais nous avons cru pouvoir nous limiter à celle-ci, étant bien établies les actions synergiques ou antagonistes des produits en mélange.

## II. EXPÉRIMENTATION SUR LE COBAYE

Nous avons alors recherché l'action des mélanges histamine-tuberculine et tuberculine-pitressine en la comparant avec l'action produite par la tuberculine seule,

### *A. Sur le cobaye sain*

Pratiquant des scarifications à la tuberculine, à l'histamine, et au mélange tuberculine-histamine,

nous avons, dans tous les cas, obtenu une réaction indiscutablement négative.

A la différence des expériences faites sur la grenouille, il s'agissait là de vraies cuti-réactions et non plus de l'étude de l'action immédiate et toute fugace de certains corps sur la circulation. Avec l'histamine, dans un cas, nous avons vu produire un léger érythème tôt disparu et qui n'a aucun rapport avec une cuti positive.

### B. Sur le cobaye tuberculisé

Très différents ont été les résultats.

#### Première expérience

Nous avons injecté par voie péritonéale à une série de cobayes indemnes de toute affection, deux centi. cubes d'une homogénéisation de crachats d'un bacillaire en évolution. (Nous avons effectué le même jour sur l'expectoration du sujet un examen bactériologique qui, au Ziehl s'était montré fortement positif). Six cobayes ont été ainsi injectés, numérotés et isolés. Ils ont été nourris normalement pendant six jours. Le sixième jour, nous avons pratiqué sur une zone de l'abdomen de ces animaux préalablement épilée :

1. Une cuti-réaction normale à la tuberculine;
2. Une à l'histamine seule;
3. Une au mélange tuberculine-histamine;

4. Une au mélange tuberculine pitressine, puis nous les avons de nouveau isolés.

Le septième jour, soit après 24 heures d'attente, les résultats étaient les suivants dans tous les cas:

Tuberculine + : histamine — : mél. tub.-histam.  
++ mél. tub.-pitressine + (cette dernière réaction naturellement moins vive que pour la tuberculine seule).

Nous avons sacrifié quatre jours plus tard ces cobayes. Ils présentaient tous la tuberculose classique avec gros ganglions et grosse rate.

## DEUXIEME EPREUVE

### ACTION DE L'HISTAMINE

Sur trois cobayes ayant reçu deux centicubes de l'homogénéisation de crachats bacillifères nous avons pratiqué le 6<sup>e</sup> jour une simple cuti-réaction à la tuberculine.

Celle-ci s'étant révélée positive nous avons, cette fois, injecté, injecté dans le derme des trois cobayes une solution de chlorhydrate d'histamine et nous avons effectué une seconde cuti.

La réaction fut plus tenace que la précédente et il fut intéressant de constater que l'acmé de la rougeur persista 48 heures au lieu de vingt-quatre.

## ACTION DE LA PITUITRINE

La pituitrine, antagoniste de l'histamine, capillaro dilatatrice, constitue l'agent vaso-constricteur type.

KROGH en a étudié l'action physiologique et en a fait une mise au point remarquable.

Après avoir étudié l'action de l'histamine, il est donc utile de voir comment se comporte la pituitrine dans la cuti-réaction à la tuberculine.

Nous avons pratiqué une cuti-réaction à la tuberculine de Pasteur sur 6 cobayes auxquels nous avons préalablement injecté 10 jours plus tôt un centicube d'expectoration humaine bacillifère et 5 jours plus tôt une injection sous cutanée de pituitrine à la dose de 6 unités, en plusieurs fois.

Nous avons constaté une atténuation indiscutable de la cuti chez ces cobayes, réaction positive certes, mais parfois peu nette.

Nous pouvons donc considérer que la pituitrine, agent capillaro-constricteur, diminue nettement la cuti-réaction à la tuberculine chez le cobaye.

Il ne faut d'ailleurs point s'étonner de pareil résultat, car l'examen « in vivo » de la patte de la grenouille au microscope montre une vaso-constriction nette des capillaires sous l'influence de la pituitrine; Maurice GAUTBELET, d'autre part, étudiant judicieusement l'action parallèle de la pituitrine et de différents autres corps, en particulier l'adrénaline, a constaté d'une façon indéniable la diminution nette

de la réaction de SCHICK par l'injection de la pituitrine sur le cobaye.

Il serait également non moins intéressant d'étudier l'action de l'acétylcholine sur les artérioles. Mais ce travail nous a paru sortir du cadre de ce modeste travail. Nous ne ferons que renvoyer aux différentes études parues sur ce sujet, en particulier de DALE et RICHARDS, Jean GAUTRELET, Justin BEZANÇON, etc...

Il serait vain de multiplier les tests cutanés par des procédés d'expérimentation analogues. Il ressort de ce qui précède que la cuti-réaction (pratiquée suivant la technique classique des scarifications) se traduit par une hyperhémie locale visible (vasodilatation des capillaires) et cette réaction est accrue et prolongée par l'injection d'histamine, diminuée par l'injection de pitressine.



## CHAPITRE IV

### ACTION DE LA TUBERCULINE HISTAMINÉE CHEZ L'HOMME

#### I. SUR DES SUJETS PRÉSENTANT UNE CUTI-RÉACTION POSITIVE

Dans une nouvelle série de recherches nous avons recherché sur l'homme cette fois, les effets de la tuberculine et l'action produite par l'addition d'histamine à la tuberculine par la méthode de cuti-réaction.

Nous avons pratiqué la réaction selon la méthode classique sur un certain nombre d'individus reconnus tuberculeux et dont les lésions pulmonaires étaient cliniquement reconnues en évolution, décelables par la radio, confirmées par les examens de laboratoire.

A ces sujets hommes, nous avons pratiqué sur le bras gauche trois cutis, de haut en bas: l'une à la tuberculine brute de Pasteur, ainsi qu'il doit être fait chez l'enfant afin de connaître s'il est ou non en état

d'allergie; deux centimètres au-dessous nous pratiquons une cuti à l'histamine, sous forme de chlorydrate en solution telle que 1/20<sup>e</sup> de cc. fasse un dixième de milligramme en solution à 2 pour mille. Nous obtenions ainsi, après quelques tâtonnements, des solutions diluées mais suffisamment actives pour avoir des réponses nettes mais non brutales. Deux centimètres au-dessous de cette seconde cuti nous avons effectué chez chacun de nos sujets une troisième réaction constituée d'un mélange de toxine brute, comme la première, et d'histamine, comme la seconde.

Les mélanges en vue de cette troisième réaction étaient dosés selon des rapports variables :

|                 |  |               |
|-----------------|--|---------------|
| tuberculine 1/4 |  | histamine 3/4 |
| tuberculine 1/2 |  | histamine 1/2 |
| tuberculine 3/4 |  | histamine 1/4 |

Nous avons ensuite laissé ces malades au repos, comme auparavant, et chaque jour, au début matin et soir, nous avons examiné les différentes réactions en les notant et en les comparant.

Il importe de préciser que durant les 3 jours de recherches, aucune modification importante dans l'état des malades n'est survenue; aucune thérapeutique spéciale n'a été inaugurée. Rien, en d'autres termes, n'est venu modifier les conditions de l'expérience ni le terrain sur lequel celle-ci était pratiquée.

Chez les très grands malades, il a toutefois été pra-

tiqué une, deux ou même trois injections d'huile camphrée en vue de soutenir le cœur. Mais cette objection ne saurait être soulevée car la cuti tuberculine est demeurée négative jusqu'à la fin des examens, même pratiqués 4 jours après la scarification.

*Protocole N° 1*

Nom: A. G.

Age: 48 ans.

N°: 4 A, 2<sup>e</sup> Div.

Diagnostic:

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange ?

Après 24 heures : cuti tuberculine ++

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange ++

Après 48 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Conclusion pour le cas N° 4 A.:

Après 24 heures d'attente, les réactions à la tuberculine et au mélange histamine-tuberculine sont très nettement positives alors que l'histamine seule ne donne aucune rougeur.

*Protocole N° 2*

Nom:

Age:

N°: 4 B., 3<sup>e</sup> Div.

Diagnostic:

Thérapeutique actuelle: malade réagissant au traitement.

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Après 24 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Après 24 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Conclusion pour le cas N° 3:

On ne saurait dire si la cuti tuberculine était plus ou moins intense que la réaction de la cuti mélange. Nous avons préparé un mélange 1/4 tuberculine et 3/4 histamine, les 2 réactions furent identiques et évoluant parallèlement.

*Protocole N° 3*

Nom: A. F.

Age:

N° 38 A, 3<sup>e</sup> div.

Diagnostic: tuberculose caséeuse.

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Après 24 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Après 48 heures : cuti tuberculine +

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange ++

Conclusions pour le cas N° 6:

Cuti tuberculine et cuti mélange produisent des réactions identiques.

*Protocole N° 4*

Nom: M. D.

Age: 16 ans.

N°: 10 A, 4<sup>e</sup> Div.

Diagnostic clinique: Septicémie bacillaire avec lésions multiples, pulmonaires, osseuses, articulaires, etc...

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :  
Cuti-réaction à la tuberculine,  
Cuti-réaction à l'histamine,  
Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine +  
— — cuti histamine 0  
— — cuti mélange +  
Après 24 heures : cuti tuberculine +  
— — cuti histamine 0  
— — cuti mélange ++  
Après 48 heures : cuti tuberculine 0  
— — cuti histamine 0  
— — cuti mélange +  
Le 3<sup>e</sup> jour, idem.

Conclusions pour le cas N° 4:

La cuti histamine + tuberculine s'est rendue plus tenace mais non plus intense au début que la cuti tuberculine. La première seule se maintenant le 3<sup>e</sup> jour et subsistant encore au 4<sup>e</sup> jour.

#### *Protocole N° 5*

Nom: A. C.

Age: 32 ans.

Diagnostic: toux ulcéro-caséeuse.

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :  
Cuti-réaction à la tuberculine,  
Cuti-réaction à l'histamine,  
Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine +  
— — cuti histamine 0  
— — cuti mélange +

|                   |                  |                |    |
|-------------------|------------------|----------------|----|
| Après 24 heures : | cuti tuberculine | +              |    |
| —                 | —                | cuti histamine | 0  |
| —                 | --               | cuti mélange   | ++ |

|                   |                  |                |   |
|-------------------|------------------|----------------|---|
| Après 48 heures : | cuti tuberculine | 0              |   |
| --                | —                | cuti histamine | 0 |
| —                 | —                | cuti mélange   | + |

Le 3<sup>e</sup> jour, idem.

*Protocole N° 6*

Nom: B. M.

Age: 47 ans.

Diagnostic:

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

|                   |                  |                |   |
|-------------------|------------------|----------------|---|
| Après 12 heures : | cuti tuberculine | +              |   |
| —                 | —                | cuti histamine | 0 |
| —                 | --               | cuti mélange   | + |

|                   |                  |                |   |
|-------------------|------------------|----------------|---|
| Après 24 heures : | cuti tuberculine | +              |   |
| —                 | —                | cuti histamine | 0 |
| —                 | --               | cuti mélange   | + |

|                   |                  |                |    |
|-------------------|------------------|----------------|----|
| Après 48 heures : | cuti tuberculine | +              |    |
| —                 | --               | cuti histamine | 0  |
| —                 | —                | cuti mélange   | ++ |

Il semble que l'on puisse tirer de ces expériences une conclusion du fait que toutes nos expériences ont donné des résultats analogues.

En accord avec les recherches antérieures, avec les

travaux d'autres auteurs, en particulier Maurice GAUTRELET et qui expérimenta la toxine de la diphtérie en utilisant comme tel la réaction de SCHNICK, l'histamine renforce les effets capillaro dilatateurs de la tuberculine.

En effet, dans la série d'expériences pratiquées sur l'homme nous avons obtenu une cuti-réaction tuberculine positive, mais plus nette encore et surtout plus tenace était la réaction produite par le mélange tuberculine histamine.

Il est indéniable en outre que l'association était nécessaire puisque le seul effet de l'istamine ne suffisait pas à produire la moindre réaction.

L'histamine, dans tous les cas, intensifiait le processus propre à la tuberculino-réaction, c'est-à-dire la vaso-dilatation locale.

D'ailleurs ceci était confirmé par les recherches que nous avons pratiquées en même temps sur la grenouille et sur le cobaye.

La réaction provoquée par le mélange histamine tuberculine n'a pas été plus précoce, en aucun cas; mais chaque fois, en considérant les deux réactions au bout de 24 heures la réaction inférieure (mélange tuberculine-histamine) était plus intense que la réaction supérieure (tuberculine seule), celle du milieu demeurant toujours négative.

Si d'autre part on considère les réactions au quatrième jour, la cuti tuberculine était presque complètement disparue ou du moins beaucoup plus pâle

que la veille, alors que la cuti mélange était encore très fortement positive.

Les proportions des mélanges n'influençaient pas la valeur de la réaction.

## II. SUR DES SUJETS PRÉSENTANT UNE CUTI-RÉACTION NÉGATIVE

Il nous a paru intéressant de reprendre les mêmes expériences chez des sujets présentant une cuti-réaction négative. Le problème était celui-ci: était-il possible d'obtenir une réaction positive du fait de l'accroissement de la réaction vasculaire ?

Mais il existe deux catégories d'individus ne présentant pas de réactions à la tuberculine.

1.) Les non-tuberculeux, nous voulons dire ceux qui n'ont jamais subi aucune contamination et il est évident que seuls les nourrissons pouvaient nous fournir le champ d'expérimentation.

2.) Les tuberculeux cavitaires ou les cachectiques à la phase ultime en état d'anergie.

### A. *Chez le nourrisson non contaminé*

Il s'agit d'un nouveau-né issu de parents bien portants, élevé dans un milieu parfaitement sain, la cuti à la tuberculine est alors négative.

Il faut noter, à ce propos, qu'on admet la nécessité d'un certain laps de temps (deux mois en général) après la contamination,

pour que le nourrisson réagisse à la tuberculine. Sauf les cas de tuberculose congénitale, la cuti-réaction est donc négative jusqu'à l'âge de deux mois.

Pratiquant sur des nouveaux-nés de 2 à 8 jours, les 3 cuti-réactions tuberculine, mélange tuberculine-histamine, histamine seule, dans tous les cas sans exception nous avons obtenu une réponse trois fois négative. Mais qu'il nous soit permis, pour ces recherches effectuées à la Maternité de Lariboisière de dire toute notre gratitude à M. le Docteur DEVRAIGNE qui a bien voulu faciliter grandement notre tâche.

Il eut été extrêmement intéressant de pratiquer les mêmes expériences chez des nourrissons contaminés. L'intérêt serait de savoir si la positivité de la cuti-réaction serait avancée, si la période de non-réaction (de deux mois) pourrait être raccourcie par l'addition à la tuberculine d'histamine. On connaîtrait mieux ainsi le processus d'envahissement de l'affection. Mais les sujets nous ont manqué; on comprend en effet qu'il nous eût été difficile de déterminer la date d'une contamination probable, aussi ne pouvons-nous donner aucune précision sur ces cas.

### III. CHEZ LES CACHECTIQUES A LA PHASE ULTIME

Par contre, nous avons très largement expérimenté le mode de régression de la réaction chez les sujets tuberculeux cavitaires, grâce à M. le Docteur EVEN, médecin-chef du Sanatorium de Champcueil, auquel nous disons ici notre reconnaissance.

Nous avons rassemblé un nombre important de grands malades présentant une cuti-réaction négative.

tive et chez tous nous avons systématiquement effectué les trois cuti.

Sur la scarification supérieure était étendue avec le vaccinostyle la tuberculine brute de l'Institut Pasteur. Une seconde scarification deux centimètres plus bas était recouverte d'histamine spécialement préparée à cet effet.

Sur une troisième scarification deux centimètres au-dessous de la précédente, nous mettons un mélange de tuberculine et de chlorydrate d'histamine de la préparation antérieure, en quantité égale.

On examine le sujet après 12, 24, 48 heures.

Or, ainsi qu'en font foi les observations suivantes, choisies parmi les typiques (en particulier les protocoles N<sup>os</sup> 8 et 9) toutes les réactions obstinément négatives à la tuberculine ont pu être rendues positives même chez des sujets dont l'issue fatale se produisit dans les 48 heures.

#### *Protocole N<sup>o</sup> 7*

Nom: C. L. C.

Age: 34 ans.

N<sup>o</sup>: 4 B, 2<sup>e</sup> div.

Diagnostic: Grand malade à cavernes géantes.  
Phase terminale.

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :  
Cuti-réaction à la tuberculine,  
Cuti-réaction à l'histamine,  
Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

|                   |                  |   |
|-------------------|------------------|---|
| Après 12 heures : | cuti tuberculine | 0 |
| — —               | cuti histamine   | 0 |
| — —               | cuti mélange     | + |
| Après 24 heures : | cuti tuberculine | 0 |
| — —               | cuti histamine   | 0 |
| — —               | cuti mélange     | + |
| Après 48 heures : | cuti tuberculine | 0 |
| — —               | cuti histamine   | 0 |
| — —               | cuti mélange     | + |

Conclusion pour le cas N° 4:

Cas fort intéressant puisque seule la cuti de mélange fut positive 48 heures environ.

*Protocole N° 8*

Nom: S. C.

Age: 29 ans.

N°: 17 B, 2<sup>e</sup> div.

Diagnostic: tuberculose caséuse, phase pré-terminale.

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :  
Cutiréaction à la tuberculine,  
Cutiréaction à l'histamine,  
Cutiréaction au mélange tuberculine-histamine.

|                   |                  |    |
|-------------------|------------------|----|
| Après 12 heures : | cuti tuberculine | 0  |
| — —               | cuti histamine   | 0  |
| — —               | cuti mélange     | +  |
| Après 24 heures : | cuti tuberculine | 0  |
| — —               | cuti histamine   | 0  |
| — —               | cuti mélange     | ++ |

|                   |                  |   |
|-------------------|------------------|---|
| Après 48 heures : | cuti tuberculine | 0 |
| — — —             | cuti histamine   | 0 |
| — — —             | cuti mélange     | + |

Conclusion pour le cas N° 5:

Mêmes résultats que pour le cas précédent avec cette différence que la réaction à la tuberculine fut légèrement positive, mais beaucoup moins nette et surtout moins durable que la réaction au mélange tuberculine-histamine.

Il est vraisemblable que huit ou douze jours plus tard, le sujet aurait présenté le tableau du n° 4.

*Protocole N° 9*

Nom: R. B.

Age: 29 ans.

N° 36 A, 2<sup>e</sup> div.

Diagnostic :

Thérapeutique actuelle:

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

|                   |                  |   |
|-------------------|------------------|---|
| Après 12 heures : | cuti tuberculine | 0 |
| — — —             | cuti histamine   | 0 |
| — — —             | cuti mélange     | + |

|                   |                  |    |
|-------------------|------------------|----|
| Après 24 heures : | cuti tuberculine | 0  |
| — — —             | cuti histamine   | 0  |
| — — —             | cuti mélange     | ++ |

|                   |                  |   |
|-------------------|------------------|---|
| Après 48 heures : | cuti tuberculine | 0 |
| — — —             | cuti histamine   | 0 |
| — — —             | cuti mélange     | + |

Conclusion pour le cas N° 36 A:

A tous les examens échelonnés, la réaction histamine + tuberculine fut positive alors que la tuberculine seule demeurerait négative.

*Protocole N° 10*

Nom: R. B.

Age: 34 ans.

N° 21 C. 2<sup>e</sup> div.

Diagnostic clinique: tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse évoluant rapidement.

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine 0

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Après 24 heures : cuti tuberculine 0

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange ++

Après 48 heures : cuti tuberculine 0

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Conclusion pour le cas N° 8:

Cas comparable au N° 5, d'ailleurs évoluant cliniquement d'une façon identique,

*Protocole N° 11*

Nom: L. B.

Age: 28 ans.

Diagnostic: Cavernes bilatérales.

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine 0

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

Après 24 heures : cuti tuberculine 0

— — cuti histamine 0

cuti mélange +

Après 48 heures : cuti tuberculine 0

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

*Protocole N° 12*

Nom: M. C.

Age: 49 ans.

Diagnostic:

On a pratiqué sur le bras gauche, de haut en bas :

Cuti-réaction à la tuberculine,

Cuti-réaction à l'histamine,

Cuti-réaction au mélange tuberculine-histamine.

Après 12 heures : cuti tuberculine 0

— — cuti histamine 0

— — cuti mélange +

|                   |                  |    |
|-------------------|------------------|----|
| Après 24 heures : | cuti tuberculine | 0  |
| — —               | cuti histamine   | 0  |
| — e—              | cuti mélange     | ++ |
| Après 48 heures : | cuti tuberculine | 0  |
| — —               | cuti histamine   | 0  |
| — —               | cuti mélange     | +  |

## CONCLUSIONS

Il ressort de nos recherches:

Grâce à l'expérimentation physiologique sur le cobaye;

Grâce à des réactions pratiquées sur des adultes reconnus en activité bacillaire;

Grâce au phénomène paradoxal de la réaction négative sur certains grands malades;

Grâce enfin aux cuti-réactions pratiquées sur des nouveaux-nés non contaminés;

Que le sens et l'intensité de la cuti-réaction, la tuberculine sont soumis à des lois formelles :

1.) La cuti-réaction à la tuberculine de l'Institut Pasteur, positive chez les sujets contaminés est caractérisée par une vaso-dilatation locale intense apparaissant au bout de 24 heures, augmentant puis diminuant jusqu'à disparition complète.

2.) L'histamine, unie à la tuberculine à une dose minime, mais très précise, renforce la réaction sans la rendre plus précoce mais la prolongeant d'un ou même de plusieurs jours.

3.) L'histamine seule ne produit aucun effet.

4.) Chez les sujets présentant une cuti-tuberculinique positive l'association de la pituitrine (vasoconstrictrice) à la tuberculine semble atténuer la réaction sans la rendre complètement négative.

5.) Chez de grands malades, présentant des réactions négatives avec la tuberculine, il est possible, pendant une période donnée, de faire réapparaître la réaction par l'adjonction renforçatrice d'histamine, ce qui s'explique par le fait que chez ces grands tuberculeux, l'absence de réaction est due à la fatigue du système vasculaire ne réagissant plus à un vasodilatateur faible, la tuberculine, mais réagissant encore à un vasodilatateur puissant, l'histamine.

6.) Chez le nourrisson non contaminé, enfin, la réaction à la tuberculine négative n'est, en aucun cas, rendue positive par l'adjonction d'histamine.

---

---

*Vu :* LE DOYEN :

G. ROUSSY.

*Vu :* LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

L. TANON.

*Vu et permis d'imprimer :*

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

S. CHARLETY.

## BIBLIOGRAPHIE

J. ALBERT-WEIL. — Les réactions tuberculiques dans leurs rapports avec l'allergie tuberculeuse. Définition de l'allergie, relations constantes existant entre l'activité tuberculique et les propriétés antigènes. (*Rev. de la tub.*, 13, 586-602, juin 1932.)

BEZANÇON-PHILIBERT. — L'allergie tuberculique. (*Paris-Méd.*, 9 fév. 1924.)

BEZANÇON-VIGNERON. — Les diverses modalités de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'adulte (les réactions précoces et fortes. (*Sect. d'Et. de l'Œuvre de la tub.*, séance du 14 mars 25. *In Rev. de la Tub.*, juin 1925, p. 363.)

BEZANÇON-VIGNERON. — Les diverses modalités de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'adulte. (*Bruxelles Méd.*, 1927, p. 808.)

F. BEZANÇON, A. PHILIBERT et HAUDUROY. — Allergie tuberculique et problème de la constitution tuberculeuse (Compte-rendu biol., 90 ; 475, 477, 29 fév. 1924.)

BOHN et ALIBERT. — La cuti-réaction à la tuberculine; *L'Hôpital*, avril 1934, et *La Clinique*, juin 1934.

- BOQUET (A.). — Sur le mécanisme des réactions allergiques du derme à la tuberculine. (C.R. Soc. de Biol., CVII, 31, 109.)
- BOUBELIE. — Eczéma des nourrissons syphilis. et tuberculose cuti-réaction à la tuberculine. Hudele et Lancet, Soc. From. Derm., 10 avril 1924.)
- A. BOUVEYRON. — Méthode pour amplifier les cuti-réactions à la tuberculine et pour prévenir les réactions tuberculiniques à distance. (*Rev. de la Tuberc.*, 13, 603-615, juin 1932.)
- CALMETTE-MASSOL-BRETON. — Sur les propriétés léci-thinophiles du bacille tuberculeux et de la tuberculine. (C.R. Acad. des S.C., 30 mars 1908, p. 676.)
- A. CALMETTE. — Au sujet des relations entre l'allergie tuberculinique et l'immunité dans la tuberculose. (*La Presse Médicale*, n° 73, 10 sept. 1934.)
- CARNOT et H. BENARD, BIANCANI et AZERARD, — Action empêchante locale de l'irradiation par les rayons ultraviolets sur les réactions cutanées à la tuberculine. (C.R. Biol., 1927, 1, 906.)
- COULAUD. — La cuti-réaction à la tuberculine chez la femme. (*La Médecine*, n° 8, mai 1923, p. 627.)
- CRAWFORD (A.). — Anaphylaxie et réaction à la tuberculine. (*Journ. Amer. Veter. Med. Assoc.*, LXVI, New. Ser., XIX, oct. 1924, 18.)
- DALE et LAIDLAW. — Histamine Schock, (*Journ. of Phys.*, 1918-19, LII, 355.)
- DARIER. — Discussion sur l'intradermo-réaction à la

tuberculine. (Soc. Franç. de Derm. et Syph., 15 avril 1926.)

DEBRE R. Mme KAROLA PAPP. — Recherches sur la disparition de la cuti-réaction positive à la tuberculine pendant la rougeole. (*An. de Méd.*, juin 1921, p. 6.)

DEBRE R. — Cuti et intra dermoréaction à la tuberculine. (*La Péd.*, Nov., 1930, p. 283.)

DEBRE-RAPP. — Recherches sur la disparition de la cuti-réaction positive de la tuberculine pendant la rougeole. (*Ann. de Méd.*, T. XIX, n° 6, 1926.)

DEBRE-RAPP. — Recherches sur la disparition de la cuti-réaction positive de la tuberculine pendant la rougeole. (*Bruxelles Méd.*, 1927, p. 840.)

DÉLARUE (J.). — Cuti-réaction à la tuberculine. (*Le Monde Méd.*, n° 748, 15-5-9.)

DE LAVERGNE (V.). — La cuti-réaction à la tuberculine. (*Les Sc. Méd.*, 15 fév. 1932, bi-mensuel.)

DEMOOR (J.). — Physiologie des capillaires. (*Traité de Physiol.*, VI, 527, Masson, édit., 1932.)

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Mécanisme des cuti-réactions: Etude sur la chimie physiologique de la peau. Legrand, éd., 1928.

GAUTRELET (J.). — Traité de physiologie normale et path. Masson, éd., 1934, T. VIII, p. 641.

GAUTRELET (J.). — Eléments de technique physiologique, Masson, éd., 1932.

GAUTRELET Jean et Maurice. — Etude du mécanisme physiologique de la réaction de Schnick. *In*

Volume jubilaire en l'honneur de Mlle le  
Prof. Lina-Stern, Moscou, mai 1934.

GAUTRELET (P.-M.). —

GAUTRELET (Maurice). — Etude physiologique de la  
réaction de Schick. Thèse, 1934.

GAUTRELET (Maurice).

GERNEZ. — Intra-dermo-réaction. Thèse, Lille, 1923-  
1924.

GERNEZ. — Action de certains facteurs non spécifi-  
ques sur l'intensité de la cuti-réaction tuber-  
culinique.

GERNEZ (Ch.). — Recherches complémentaires sur  
l'anergie tuberculinique provoquée par la  
fièvre artificielle. (*Revue de la Tuberculose*,  
mai 1935, p. 594.)

HOLLO-AMAR. — Recherches sur la spécificité locale  
de l'homme à la tuberculine. (Beit. Klin. Tu-  
berk., 2 mai, A. 1921, p. 357.)

JAFFÉ (R.). — The reticulo endothelial system, in Im-  
munity. (*Phys. Rew.*, 1931, XI., 279.)

JOUSSET. — La cuti-réaction à la tuberculine. (*Journ.*  
*Méd. Franç.*, sept. 1922.)

JOUSSET. — La valeur diagnostique de la cuti-réac-  
tion à la tuberculine chez l'adulte. (*Comm. à*  
*la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 7 mai 1926.)

JOUSSET. — La valeur diagnostique de la cuti-réac-  
tion à la tuberculine chez l'adulte. L'anergie  
accidentelle. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*  
*Paris*, 21 mai 1926.)

JOUSSET. — La valeur diagnostique de la cuti-réac-  
tion à la tuberculine chez l'adulte. Les réac-

tions ultra-positives. (*Bull. de la Soc. des Hôp.* Paris, juin 1926.)

JOUSSET. — Cuti-réaction à la tuberculine. (*Presse Méd.*, 1926, p. 600.)

JOUSSET (A.). — Valeur diagnostique des cuti-réactions à la tuberculine chez l'adulte, les réactions ultra-positives. (*Presse Méd.*, 1926, p. 697).

JOUSSET. — Cuti-réaction chez l'adulte, valeur diagnostique de l'anergie accidentelle. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1927, p. 834.)

KROGH (August.). — The anatomy and Physiology of Capillaries. Yale Univ. Press.

LE BOURDELLES et SEDALLIAN. — Précis d'immunologie, Doin, édit., 1930.

LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du sympathique. Alcan, édit., 1924.

LEMAIRE. — Recherches sur la cuti-réaction à la tuberculine. (*Rev. de la Tub.*, 1909, p. 199.)

LEROY (R.). — Considérations sur la cuti-réaction différentielle à la tuberculine. (Thèse, 1929, Jouve et Cie, édit., Paris.)

LESNÉ, DEINSE, RONGET et GUY LOISEL. — La cuti-réaction chez l'enfant. *La Pédiatrie pratique*, fév. mars 1934.)

LEWIS (Th.). — The blood vessels of the human skin and their responses. Shaw and Sons, London 1927.

LEWIS (Th.). — Vascular reactions of the skin to injury. Liberation of a histamine-like substance injured skin. Observations upon ner-

- vous control of certain skin reactions. (*Heart* 1924, 11, 209-265.)
- W. E. LLYOD et A. MACPHERSON. — Recherche de la sensibilité à la tuberculine. *Brit. Med. Journ.*, 13 mai 1933.
- MERKLEN (P.). — Le système réticulo-endothelial. (*Paris Méd.*, 28 juillet 1928.)
- NANNINI. — La fonction du système réticulo-endothelial dans la tuberculose pulmonaire par la réaction du rouge Congo. (*Miner Med.*, 25, 26 juin 1932, p. 878.)
- NANNINI (G.). — La funzionalita del S.R.E. saggiata col metodo di Adler e Reimann, del rosso congo nella tuberculosi polmonare. Nota pre liminare. (*Bol. d. Soc. med. chir. di Modena* 32: 55-58, 1933.)
- M. NASTA. — Influence du blocage du système réticulo-endothelial sur l'évolution de la Bacille d'origine humaine chez le lapin. (*Compte Rend. Soc. de Biologie*, 99: 1089-1090, oct. 5, 1928.)
- W. PAGEL. — Reticuloendothel Amyloid-Tuberkulose. *Zentralbl. f. d. Ges. Tuberk. Forsch.* 29: 257-275, July 28, 1928.)
- W. PAGEL. — Tuberkuloseallergie und Reticuloendothel. (*Klin. Wchnschr.* 7: 700, April 8, 1928.)
- PARAF. — Réactions tuberculiniques et anaphylaxie. *Soc. de Biol.*, 1923, p. 1191.)
- J. PARAF. — Le blocage du système réticulo-endothelial et l'immunité antituberculeuse du cobaye. *C.R. Soc. de Biol.* 103: 587-588, fév. 28, 1930.)

- M. POPPER et C. RAILEANU. — Recherches sur le rôle du système réticulo-endothélial dans la tuberculose expérimentale du cobaye. (Société de Biologie, Séance du 7 avril 1932, n° 15.)
- PISSAVY-BERNARD. — Cuti-réaction et anti corps tuberculeux. (*Rev. de la Tuberc.*, T. III, 1922, N° 5, p. 497.)
- ROUSSY G. et M. MOSINGER. — La réaction cutanée locale à l'histamine. (*Presse Méd.*, 1933, 665.)
- SALEUR-MOSINGER. — Cuti-réaction tuberculinique et modifications cutanées. (*Soc. Biol.*, T. 98, p. 1356.)
- SERGENT. — Précis de physiologie.
- Z. THOMOFF. — Influence de la splénectomie et du blocage du système réticulo-endothélial sur l'allergie tuberculeuse des cobayes. (*Compte Rendu Société de Biologie*, 110: 381, 382, 10 juin 1932.)
- Z. THOMOFF. — Influence du blocage du système réticulo-endothélial sur le phénomène de Koch et sur l'intra-dermo-réaction tuberculinique chez les cobayes. (*Compte rendu Société de Biologie* 110: 168-169, mai 27, 1932.)
- URBAIN. — Le rôle de la peau dans l'infection et l'immunité. *In* Etude sur la chimie physiologique de la peau. Legrand, édit., 1928.
- VIGNERON. — Les diverses modalités de la cuti-réaction à la tuberculine chez l'adulte. Intérêt diagnostique des réactions précoces. (*Concours Méd.*, 1925, p. 2028.)
- VILLARET. — Le diagnostic de la tuberculose par les méthodes d'investigations récentes et en particulier par les réactions à la tuberculine.

(*Rev. de la Tuberc.*, p. 227, 355, mai-juillet 1908.)

VILLARET (M.) et TIXIER (L.) — Le diagnostic de la tuberculose par les méthodes d'investigation modernes et en particulier par les réactions à la tuberculine. (*Rev. de la Tub.*, 1908, p. 227.)

WEISS (M.). — Recherches sur la sensibilisation locale engendrée par la tuberculine. (*Ann. de Méd.*, T. XVII, n° 4, 1925.)